

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP 2004/008375

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

09.06.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月10日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-164727  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-164727]

出願人 協和醗酵工業株式会社  
Applicant(s): 富士写真フイルム株式会社

REC'D 29 JUL 2004

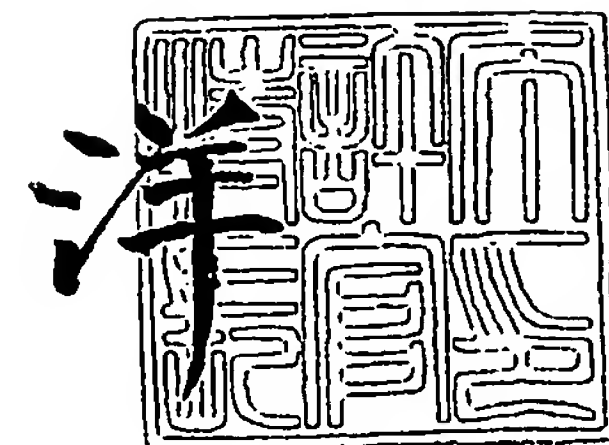
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月14日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



出証番号 出証特2004-3061004

【書類名】 特許願

【整理番号】 A31386M

【提出日】 平成15年 6月10日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/433

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 村形 力

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 井野 洋二

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 加藤 一彦

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 山本 潤一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 北村 雄志

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式  
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 中井 龍一郎

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 仲野 智久

## 【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 辻田 徹也

## 【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

## 【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 110000109

【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

【代表者】 今村 正純

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205141

【プルーフの要否】 要

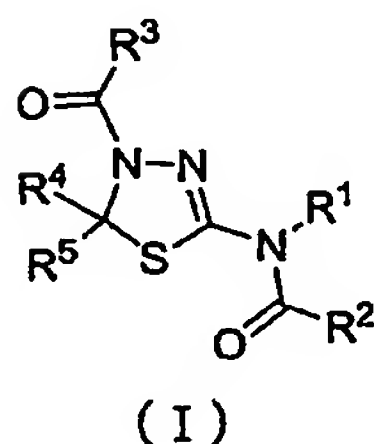
【書類名】 明細書

【発明の名称】 チアジアゾリン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



式中、

R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R<sup>4</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [式中、nは1～5の整数を表し、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または-COR<sup>8</sup> (式中、R<sup>8</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の少なくとも1個の窒素原子を含む脂環式複素環基を表す) を表すか、またはR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する] を表し、

R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表す (ただし、R<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がメチル、およびR<sup>5</sup>がフェニルであるときR<sup>4</sup>はアセチルアミノメチルではなく、またR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がtert-ブチル、およびR<sup>5</sup>がフェニルであるときR<sup>4</sup>はトリフルオロアセチルアミノメチルおよびジメチルアミノエチルではない)。

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 2】 R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のアリールである請求項 1 記載のチ

アジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 3】  $R^1$  が水素原子または非置換の低級アルキルである請求項 1 または 2 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 4】  $R^1$  が水素原子である請求項 1 または 2 記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5】  $R^2$  が非置換の低級アルキルである請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6】  $R^3$  が非置換の低級アルキルである請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】  $R^2$  および  $R^3$  が *tert*-ブチルである請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 9】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する M 期キネシンイージーファイブ (Eg 5) 阻害剤。

【請求項 10】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は腫瘍の治療などに有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

临床上重要な抗癌剤であるビンカルカロイド類やタキサン類などの薬剤は微小管と結合し、微小管を構造ユニットとする紡錘体の機能を阻害する作用を有している。紡錘体機能は細胞分裂時（細胞周期 M 期）における中心体の局在や染色体の正確な分離に必須であり、その機能の阻害は、正常な細胞分裂を阻害し癌細

胞に細胞死を誘導することが知られている [バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、263巻、398ページ (1999年)]。

#### 【0003】

微小管はM期紡錘体の構成分子としてだけでなく、細胞形態の維持や細胞内物質輸送および神経線維の軸索輸送にも関わっているため、微小管作用性の抗癌剤は癌細胞に作用するだけでなく正常細胞に対しても副作用を及ぼす。例えば、微小管作用薬に特徴的な副作用として、神経線維の軸索輸送の阻害による末梢神経障害が臨床問題となっている。したがって、微小管以外の、細胞周期M期における紡錘体機能制御に重要な分子に作用し、既存の微小管作用性抗癌剤と同様に紡錘体機能を阻害する薬剤は、既存抗癌剤に見られる微小管作用に由来する上記副作用を回避した新しい抗癌剤になると期待される。

#### 【0004】

M期キネシンはM期紡錘体制御に関わる蛋白質であり、細胞周期のM期進行において必須の役割を担っている。これら蛋白質は、ATP加水分解により生じたエネルギーを利用して、微小管に沿って蛋白質を移動させる機能を有しており、一般に「分子モーター」と呼ばれる機能蛋白質の一群である。M期においては、紡錘体の伸長と維持および紡錘体極と呼ばれる構造体形成に深く関わっており、さらに紡錘体微小管に沿った染色体の移動を通して、正しい細胞分裂の進行を制御している。

#### 【0005】

M期キネシンイージーファイブ (Eg5) は、進化上保存されたサブファミリーを形成するM期キネシンの一つである。Eg5はホモ四量体の双極性分子であって、2本の同じ向きの微小管を架橋して+ (プラス) 端方向へ移動させ、逆平行に並んだ2本の微小管の間でスライディングを起こし、微小管の- (マイナス) 端同士を遠ざけることで、紡錘体極を分離し、双極性の紡錘体構造の形成に関与することが知られている。このようなEg5の機能については、抗体導入実験や特異的阻害剤を用いたヒト細胞の解析から明らかにされている [セル (Cell)、83巻、1159ページ (1995年)、ジャーナル・オブ・セル・バイ



オロジー (J. Cell Biol.)、150巻、975ページ (2000年)、実験医学、17巻、439ページ (1999年) ]。

#### 【0006】

ヒトEg5の遺伝子は1995年にクローニングされ、昆虫細胞を用いた全長のヒトEg5組換え蛋白質の発現とそれを利用した機能解析が報告されている [セル (Cell)、83巻、1159ページ (1995年)]。遺伝子はGen Bank accession number: X85137, NM004523, U37426として公的データベースに登録されている。ヒトEg5と相同性が高いアフリカツメガエル由来のEg5を用いた解析 [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、96巻、9106ページ (1999年)、バイオケミストリー (Biochemistry)、35巻、2365ページ (1996年)]と同様の手法を用い、大腸菌にて発現したヒトEg5のN末端部分を利用し、Eg5に関する生化学的解析および結晶構造解析が報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biological Chemistry)、276巻、25496ページ (2001年)、ケミストリー・バイオロジー (Chemistry & Biology)、9巻、989ページ (2002年)]。

#### 【0007】

ヒト正常組織におけるEg5の発現は、精巣や胸腺などに限定されることが知られており、また、癌患者組織を解析した結果より、ヒトEg5は非癌部に比べ癌部において高い発現を示すことが報告されている [プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、99巻、4465ページ (2002年)、US6414121B1]。

#### 【0008】

以上のように、M期キネシンEg5は新規M期作用薬の標的分子として重要であり、その阻害剤は癌などの細胞増殖制御の異常が原因となる疾患の治療剤として有望と考えられる。

## 【0009】

ヒト Eg5 酵素阻害活性を示す化合物としては、モナスタロール (Monastrol) [サイエンス (Science)、286 巻、971 ページ (1999 年)]、キナゾリン誘導体 (WO01/98278)、フェナチアジン誘導体 (WO02/057244)、トリフェニルメタン誘導体 (WO02/056880)、ジヒドロピリミジン誘導体 (WO02/079149, WO02/079169) などが報告されている。

## 【0010】

一方、チアジアゾリン誘導体として、転写因子スタット 6 (STAT6) 活性化阻害活性やインテグリンのアンタゴニスト作用を有するものが知られている (特許文献 1、特許文献 2 参照)。また、抗菌活性、ACE 阻害活性などを有するものも知られている (特許文献 3、特許文献 4、非特許文献 1 参照)。

## 【0011】

## 【特許文献 1】

特開 2000-229959 号公報

## 【特許文献 2】

国際公開第 01/56994 号パンフレット

## 【特許文献 3】

国際公開第 93/22311 号パンフレット

## 【特許文献 4】

特開昭 62-53976 号公報

## 【非特許文献 1】

「ジャーナル・オブ・バングラディッシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)」、1992 年、第 5 巻、p. 127

## 【0012】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、腫瘍の治療などに有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することにある。

## 【0013】

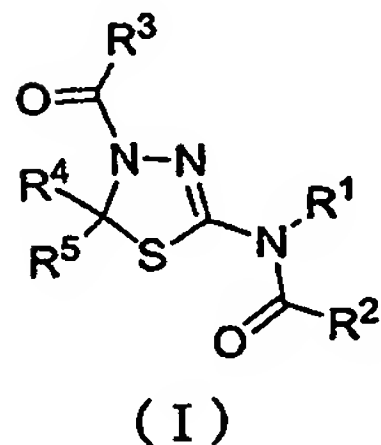


## 【課題を解決するための手段】

本発明は、以下の (1) ~ (10) に関する。

## (1) 一般式 (I)

## 【化 2】



式中、

R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R<sup>4</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> [式中、nは1~5の整数を表し、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、または-COR<sup>8</sup> (式中、R<sup>8</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の少なくとも1個の窒素原子を含む脂環式複素環基を表す) を表すか、またはR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する] を表し、

R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアリールを表す (ただし、R<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がメチル、およびR<sup>5</sup>がフェニルであるときR<sup>4</sup>はアセチルアミノメチルではなく、またR<sup>1</sup>が水素原子、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>がtert-ブチル、およびR<sup>5</sup>がフェニルであるときR<sup>4</sup>はトリフルオロアセチルアミノメチルおよびジメチルアミノエチルではない)。

で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

## 【0014】

(2) R<sup>5</sup>が置換もしくは非置換のアリールである (1) 記載のチアジアゾリ

ン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(3)  $R^1$ が水素原子または非置換の低級アルキルである(1)または(2)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(4)  $R^1$ が水素原子である(1)または(2)記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(5)  $R^2$ が非置換の低級アルキルである(1)～(4)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【0015】

(6)  $R^3$ が非置換の低級アルキルである(1)～(5)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(7)  $R^2$ および $R^3$ がtert-ブチルである(1)～(4)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(8) (1)～(7)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(9) (1)～(7)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するM期キネシンイージーファイブ(Eg5)阻害剤。

(10) (1)～(7)のいずれかに記載のチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

#### 【0016】

##### 【発明の実施の形態】

化合物(I)の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1～10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

## 【0017】

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～8のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルなどがあげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～8のアルキニルがあげられ、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルなどがあげられる。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチルなどがあげられる。

## 【0018】

少なくとも1個の窒素原子を含む脂環式複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む3員～7員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ホモピペリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミジル、ピロリドニル、グルタリイミジル、ピペリドニルなどがあげられる。

## 【0019】

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、よ

り具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニルなどがあげられる。

### 【0020】

隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、より具体的にはピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミジル、ピロリドニル、グルタルイミジル、ピペリドニルなどがあげられる。

### 【0021】

置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルコキシ、置換の少なくとも1個の窒素原子を含む脂環式複素環基および隣接する窒素原子と一緒に形成される置換脂環式複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、具体的にはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アロイル、ニトロ、アジド、シアノ、脂環式複素環基、 $-CONR^9R^{10}$ （式中、 $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキルまたはアリールを表す）、 $-CO_2R^{11}$ （式中、 $R^{11}$ は水素原子、低級アルキルまたはアリールを表す）、 $-NR^{12}R^{13}$ （式中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、低級アルカノイルまたは低級アルコキシカルボニルを表すか、または

R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって脂環式複素環基を形成する) などがあげられる。

### 【0022】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分、シクロアルキル、アリールおよびアロイルのアリール部分および隣接する窒素原子と一緒になって形成される脂環式複素環基は、前記の低級アルキル、前記のシクロアルキル、前記のアリールおよび前記の隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基とそれぞれ同義であり、低級アルコキシ置換低級アルコキシおよびジ低級アルキルアミノの2つのアルキル基はそれぞれ同一でも異なってもよく、脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3員～7員の単環性複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ホモピペリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミジル、ピロリドニル、グルタリイミジル、ピペリドニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニルなどがあげられ、ハロゲン、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

### 【0023】

置換アリールおよび置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、具体的にはハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノなどがあげられる。ここで示したハロゲンは前記のハロゲンと同義であり、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの



低級アルキル部分は前記の低級アルキルと同義であり、低級アルコキシ置換低級アルコキシおよびジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル基はそれぞれ同一でも異なってもよい。

#### 【0024】

化合物 (I) の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。

化合物 (I) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、トリフルオロ酢酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

#### 【0025】

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greenes) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1981年)] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

#### 【0026】



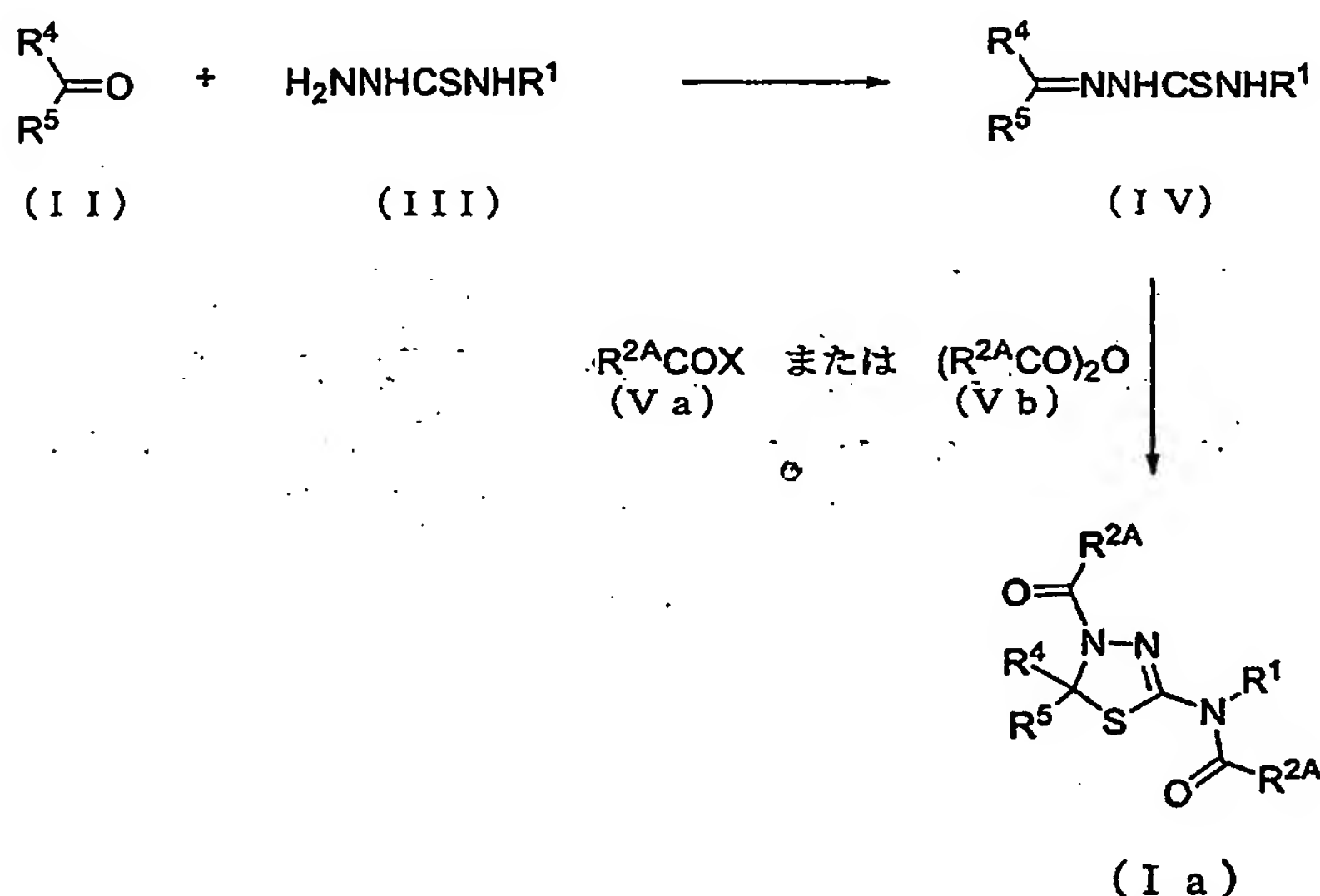
化合物 (I) は、以下の反応工程に従い製造することができる。

### 製造法 1

化合物 (I) のうち、 $R^2$ と $R^3$ が同一である化合物 (I a) は、公知の方法 [例えばジャーナル・オブ・バングラディシュ・ケミカル・ソサエティ (J. Bangladesh Chem. Soc.)、5巻、127ページ (1992年)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、45巻、1473ページ (1980年)、東独特許第243930号などに記載の方法] またはそれらに準じて、化合物 (II) と化合物 (III) から化合物 (IV) を経て製造することができる。ここで、原料化合物である化合物 (II)、(III)、(Va) および (Vb) は、市販品としてまたは公知の方法 [例えば、新実験化学講座、14巻、1621ページ、(丸善株式会社、1978年) などに記載の方法] に従って得ることができる。

【0027】

【化3】



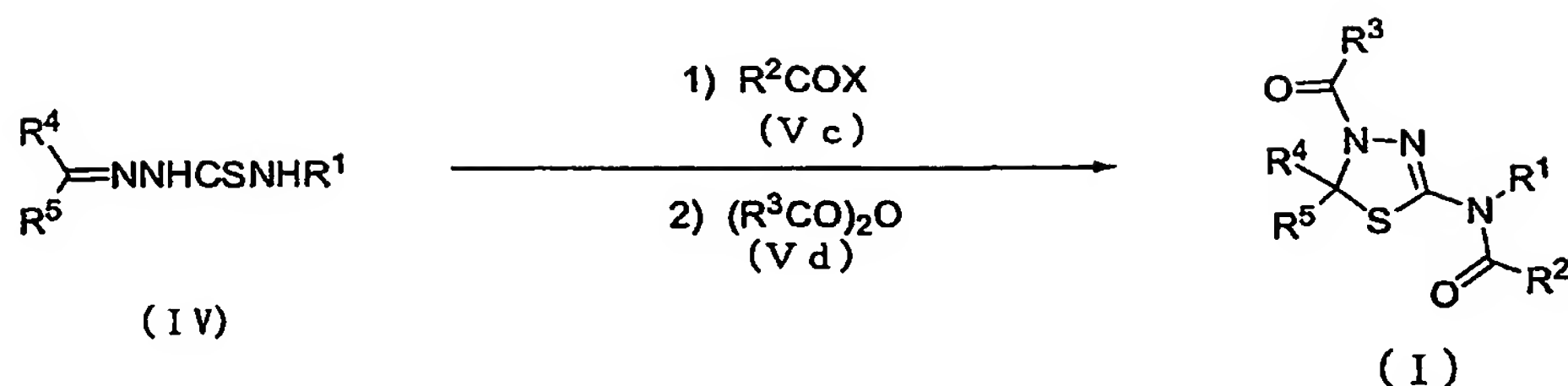
(式中、 $R^1$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{2A}$ は前記の $R^2$ と同義であり、Xは塩素原子または臭素原子を表す)

【0028】

### 製造法 2

化合物 (I) は次の工程に従って製造することができる。

## 【化 4】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびXはそれぞれ前記と同義である)

製造法 1 で得られる化合物 (IV) と化合物 (V c) を、例えばアセトン、ジメチルホルムアミド (DMF) などの反応に不活性な溶媒中、例えば 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジンなどの適当な塩基の存在下、通常、-78℃~100℃の間の温度で、好ましくは-10℃~30℃の間の温度で、5分間~24時間、反応させた後、続いて化合物 (V d) と例えばピリジンなどの適当な塩基を加え、さらに10~48時間反応させることにより化合物 (I) を得ることができる。ここで、化合物 (V c)、(V d)、最初に用いる適当な塩基および次に用いる適当な塩基は、化合物 (IV) に対し、それぞれ好ましくは1~5当量、1~5当量、0.5~2当量および1~5当量の範囲で用いられる。

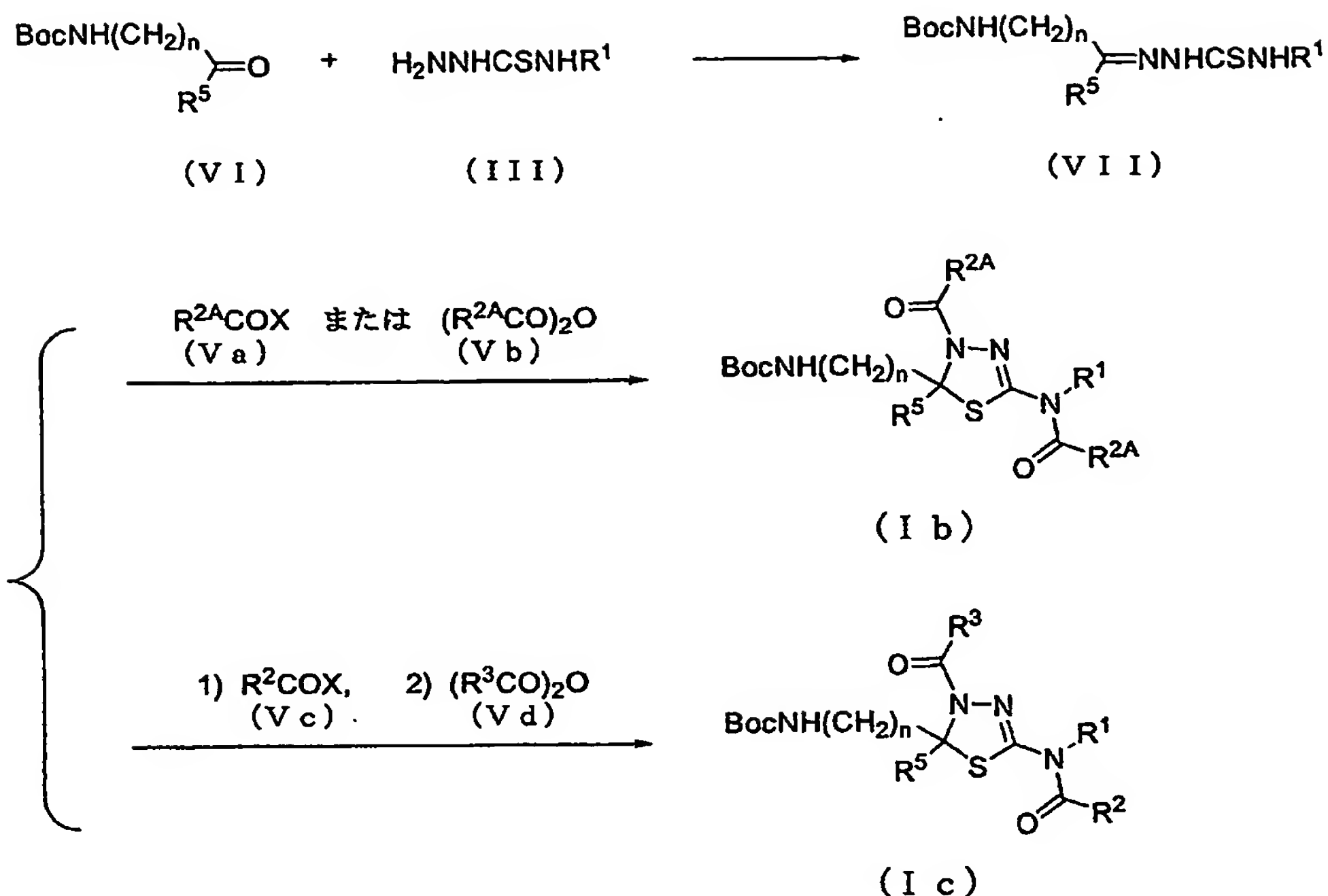
## 【0029】

## 製造法 3

化合物 (I) のうち、R<sup>6</sup>またはR<sup>7</sup>の一方が水素で、他方がtert-ブチルオキシカルボニルある化合物 (I b) または (I c) は、化合物 (VI) より、製造法 1 または製造法 2 と同様にして製造することができる。ここで、原料化合物である化合物 (VI) は、公知の方法 [例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、41巻、591ページ (1998年)、アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem. Int. Ed.)、40巻、3458ページ (2001年) などに記載の方法] に従って得ることができる。

## 【0030】

## 【化5】



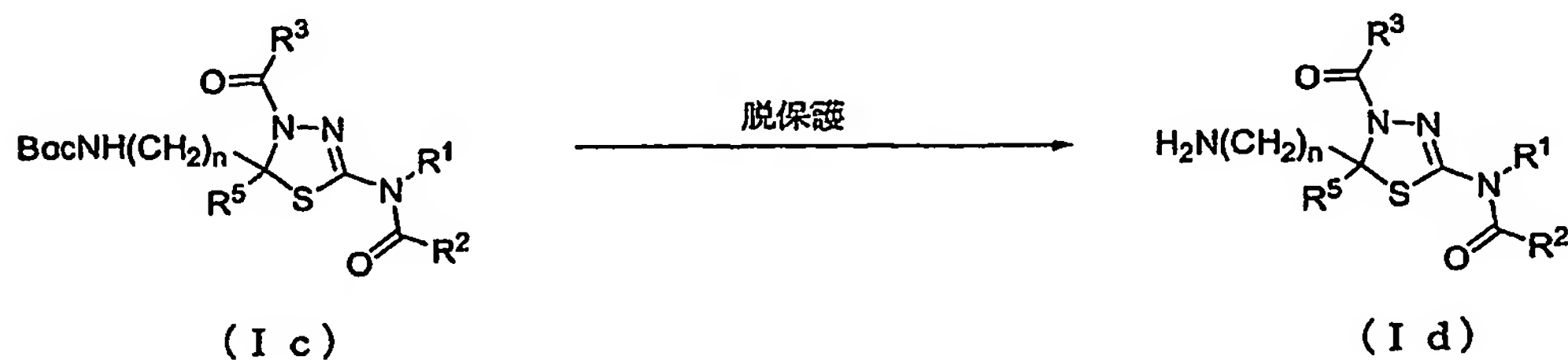
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>2A</sup>、Xおよびnはそれぞれ前記と同義であり、Bocはtert-ブチルオキシカルボニルを表す)

## 【0031】

## 製造法4

化合物(I)のうち、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が水素である化合物(I<sub>d</sub>)は、化合物(I<sub>c</sub>)を、有機合成化学で常用される保護基の除去方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)などに記載の方法またはそれらに準じた方法に付すことにより製造することができる。

## 【化6】



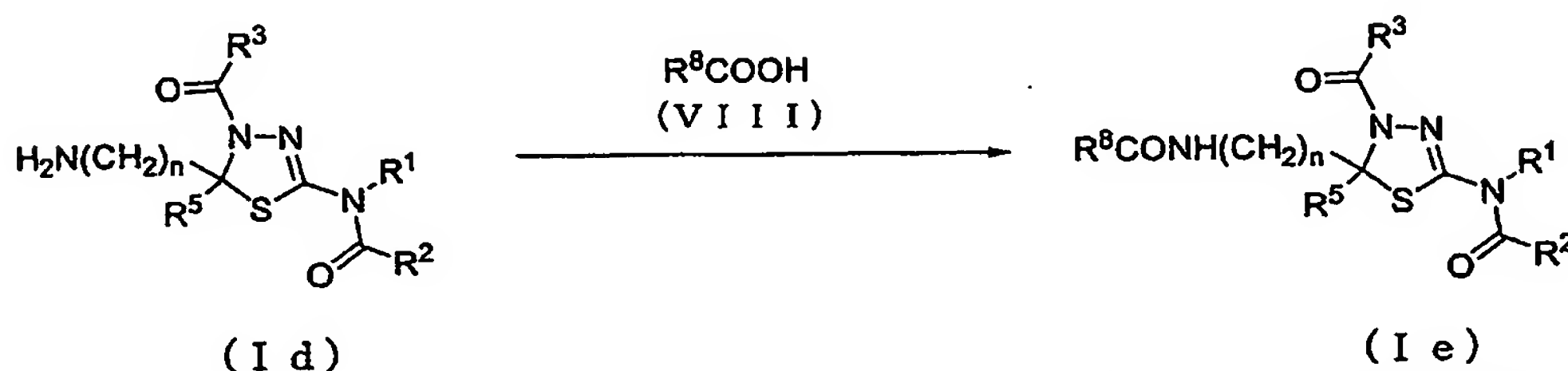
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $n$ およびBocはそれぞれ前記と同義である)

### 【0032】

#### 製造法5

化合物(I)のうち、 $R^6$ または $R^7$ の一方が水素であり、他方が $-COR^8$ である化合物(Ie)は、製造法4で得られる化合物(Id)より、次の工程に従って製造することができる。

#### 【化7】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ および $n$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物(Id)と化合物(VIII)を、例えばDMFなどの反応に不活性な溶媒中、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などの適当な縮合剤、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物などの適当な活性化剤の存在下、通常 $-78^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより化合物(Ie)を得ることができる。化合物(VIII)、適当な縮合剤および適当な活性化剤は、化合物(Id)に対し、それぞれ好ましくは1~10当量の範囲で用いられる。

### 【0033】

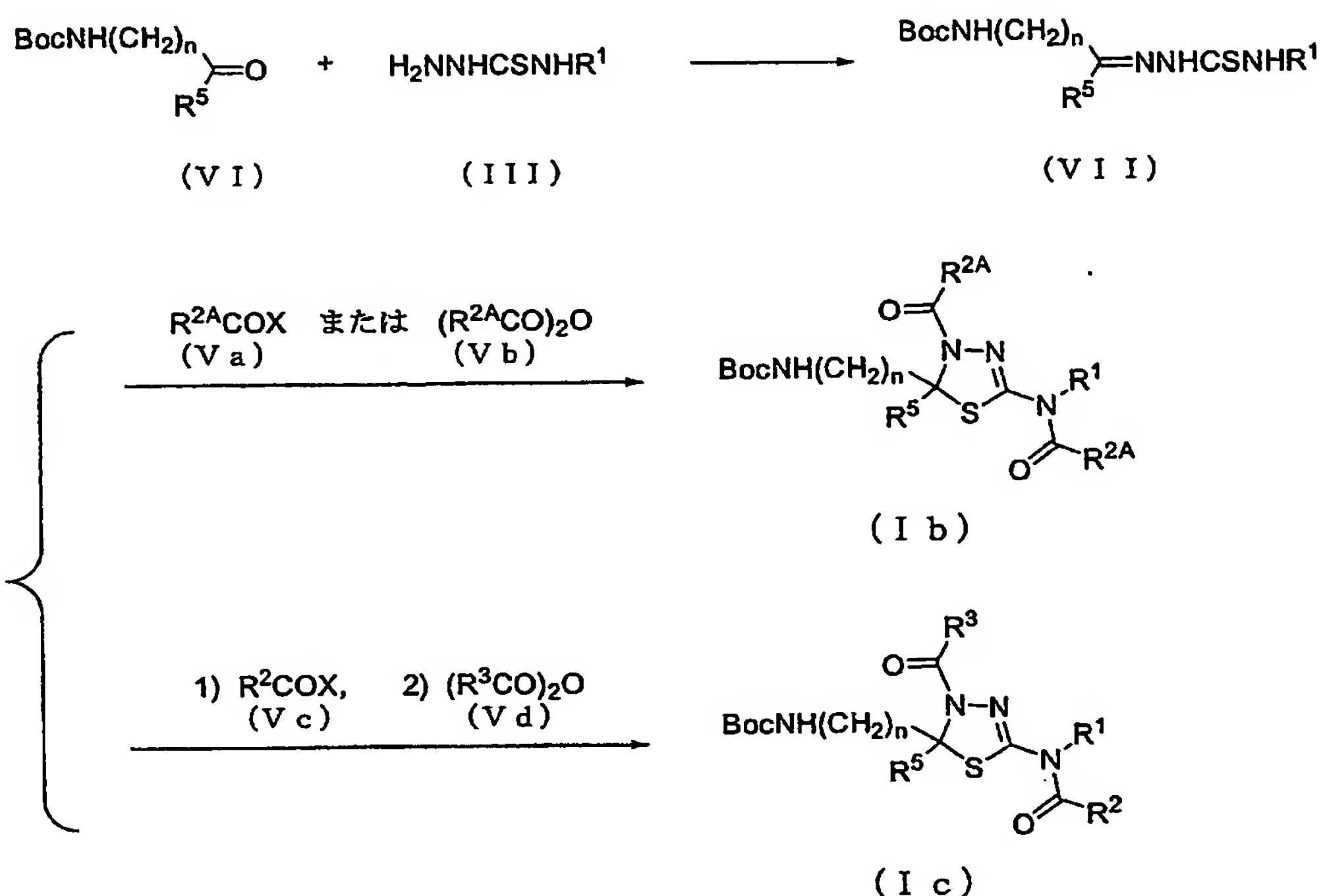
#### 製造法6

化合物(I)のうち、 $R^6$ および $R^7$ が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルであるか、または $R^6$ と $R^7$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する化合物(I f)は、化合物(IX)から、製造法1または製造法2と同様にして得られる化合物(XI)を経て、次の工程により製造することができる。ここで、原料化合物である化合物(IX)は、市販品として、または公知の方法[例えば、新実験化学講座第14巻、1000ページ(丸善株式会社、1978年)などに記載の方法]

またはそれらに準じた方法に従って得ることができる。

## 【0034】

## 【化8】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、Xおよびnはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>6B</sup>およびR<sup>7B</sup>は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表すか、またはR<sup>6B</sup>とR<sup>7B</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成し、R<sup>14</sup>はメチル、エチルなどの低級アルキルを表す)

## 【0035】

化合物(XI)を、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサンなどの反応に不活性な溶媒中、例えば水素化ジイソブチルアルミニウムなどの適当な還元剤の存在下、-78℃~100℃の間の温度、好ましくは-78℃~30℃の間の温度で、5分間~80時間処理することにより化合物(XII)を得ることができる。ここで、適当な還元剤は、化合物(XI)に対し、好ましくは1~10当量の範囲で用いられる。

## 【0036】

上記で得られる化合物(XII)を、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロ

ロエタン、トルエンなどの反応に不活性な溶媒中、例えば二クロム酸ピリジニウムなどの適当な酸化剤の存在下、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間 $\sim$ 72時間処理することにより化合物(X I I I)を得ることができる。ここで、適当な酸化剤は化合物(X I I)に対し、好ましくは1 $\sim$ 10当量の範囲で用いられる。

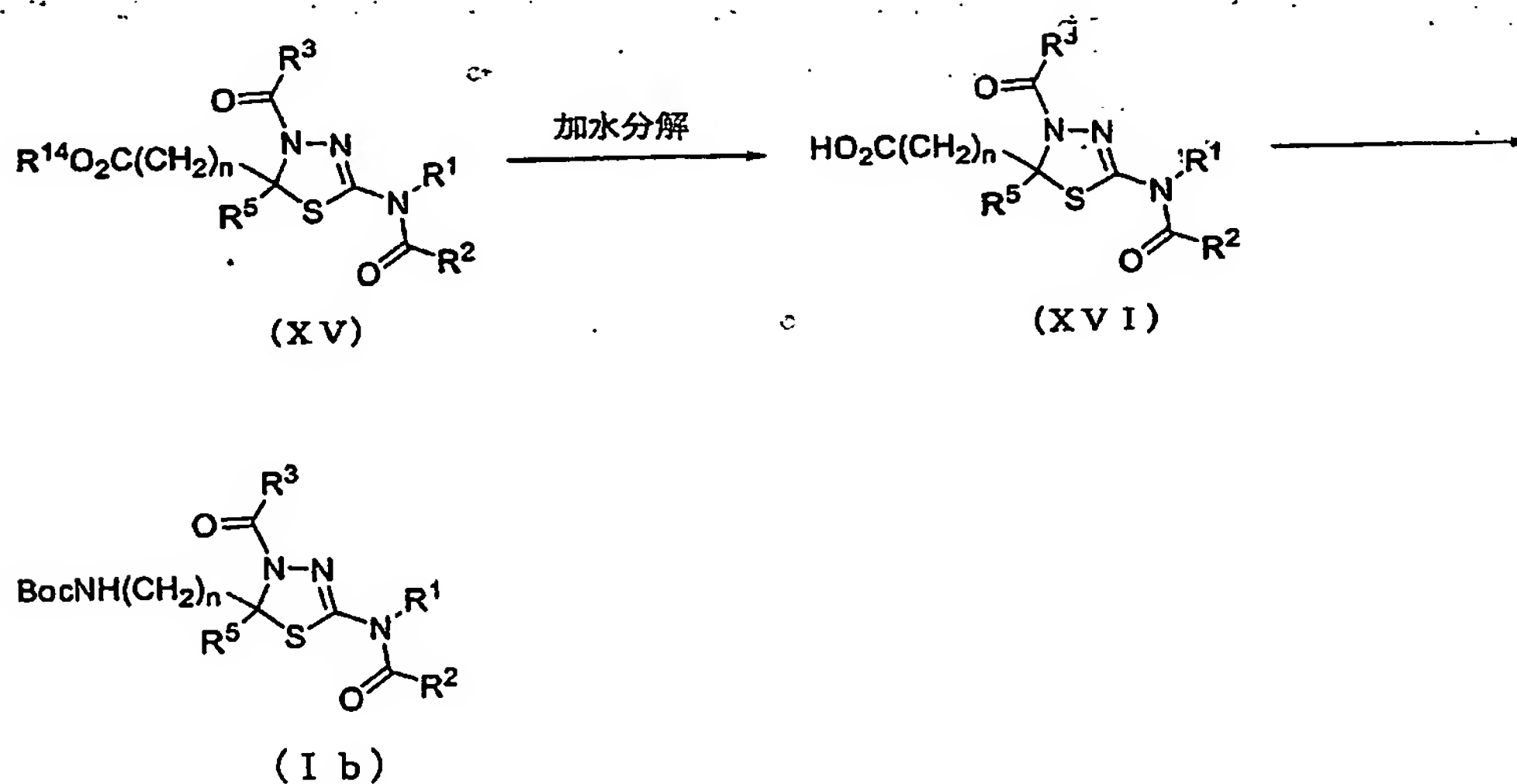
上記で得られる化合物(X I I I)と化合物(X I V)を、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエンなどの反応に不活性な溶媒中、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの適当な還元剤と酢酸などの適当な酸の存在下、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分間 $\sim$ 48時間反応させることにより化合物(I f)を得ることができる。ここで、化合物(X I V)、適当な酸および適当な還元剤は、化合物(X I I I)に対し、それぞれ好ましくは1 $\sim$ 10当量の範囲で用いられる。

### 【0037】

#### 製造法7

化合物(I)のうち、 $R^6$ または $R^7$ の一方が水素で、他方がtert-ブチルオキシカルボニルある化合物(I b)は、以下の工程によっても製造することができる。

#### 【化9】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{14}$ 、Bocおよびnはそれぞれ前記と同義である)



製造法 7 と同様にして得られる化合物 (XV) を、例えば 1, 4-ジオキサニール水などの水を含む適当な溶媒中、例えば水酸化ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、 $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $100^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5 分間~48 時間処理することにより化合物 (XVI) を得ることができる。ここで、適当な塩基は、化合物 (XIV) に対して、0.3~100 当量の範囲で用いられる。

#### 【0038】

次いで、上記で得られる化合物 (XVI) を *tert*-ブタノール中、例えばトリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下、アジ化ジフェニルホスホリルと通常 $-78^{\circ}\text{C}$ ~ $140^{\circ}\text{C}$ の間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ~ $120^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5 分間~48 時間反応させることにより、化合物 (Ib) を得ることができる。ここで、適当な塩基およびアジ化ジフェニルホスホリルは、化合物 (XVI) に対して、それぞれ 0.5~10 当量および 1~10 当量の範囲で用いられる。

化合物 (I) における  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ または $\text{R}^5$ に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著 (1989 年) などに記載の方法] またはそれらに準じて行うこともできる。

また、上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物 (I) を得ることができる。

#### 【0039】

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィーなどの各種クロマトグラフィーなどに付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

#### 【0040】

化合物 (I) の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などが存在しうるものもあるが、本発明は、これらを含め、すべての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離すればよい。

また、化合物（I）およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

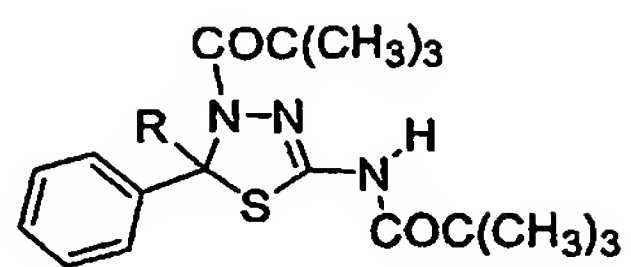
**【 0 0 4 1 】**

本発明によって得られる化合物（I）の具体例を第 1 表および第 2 表に示す。  
ただし、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。

**【 0 0 4 2 】**

【表 1】

第 1 表



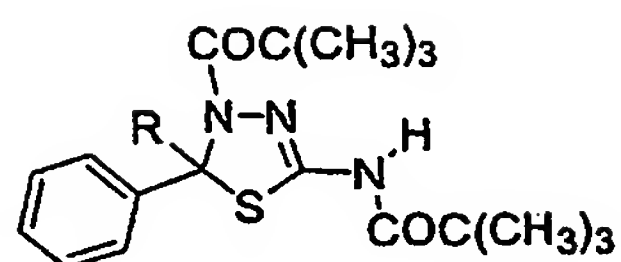
(I)

実施例 番号	化合物 番号	R
1	1	
2	2	
3	3	
4	4	
5	5	
6	6	
7	7	
8	8	
9	9	
10	10	
11	11	
12	12	

【0043】

【表 2】

第 1 表 続き



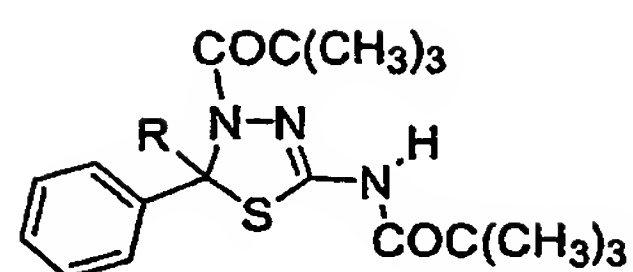
(I)

実施例 番号	化合物 番号	R
13	13	
14	14	
15	15	
16	16	
17	17	
18	18	
19	19	
20	20	
21	21	
22	22	
23	23	
24	24	
25	25	

【0044】

【表 3】

第1表続き



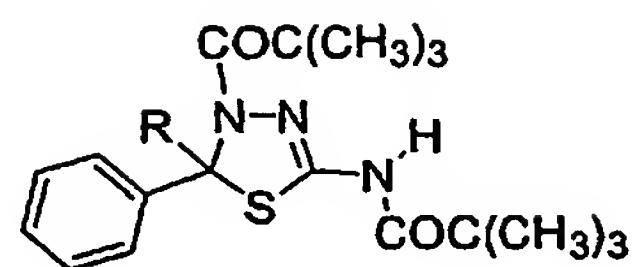
(I)

実施例 番号	化合物 番号	R
26	26	
27	27	
28	28	
29	29	
30	30	
31	31	
32	32	
33	33	
34	34	
35	35	
36	36	
37	37	
38	38	

【0045】

【表 4】

第 1 表 続き



(I)

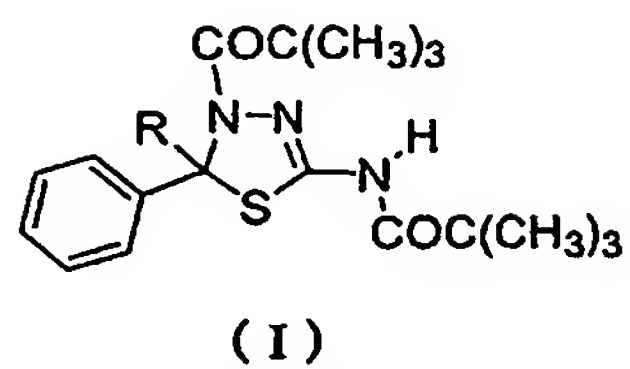
実施例 番号	化合物 番号	R
39	39	
40	40	
41	41	
42	42	
43	43	
44	44	
45	45	
45	46	
46	47	
47	48	
48	49	

【0046】



【表 5】

第 1 表 続き

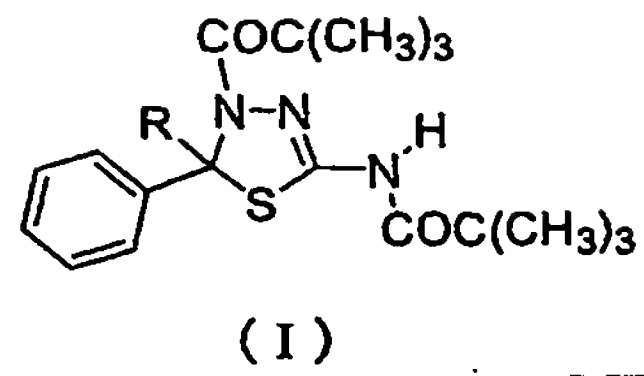


実施例 番号	化合物 番号	R
49	50	
50	51	
51	52	
52	53	
53	54	
54	55	
55	56	
56	57	
57	58	
58	59	
59	60	
60	61	

【 0 0 4 7 】

【表 6】

第 1 表 続 き

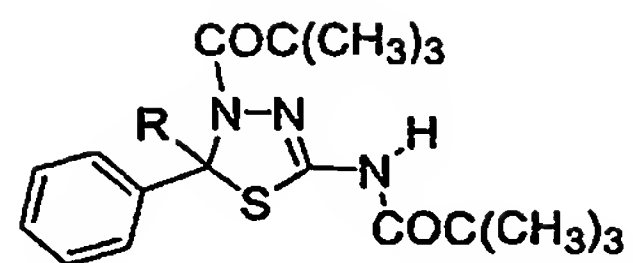


実施例 番号	化合物 番号	R
61	62	
62	63	
63	64	
64	65	
65	66	
66	67	
67	68	
68	69	
69	70	
70	71	
71	72	

【 0 0 4 8 】

【表 7】

第 1 表 続 き



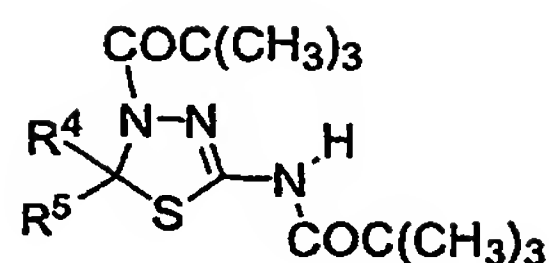
(I)

実施例 番号	化合物 番号	R
72	73	
73	74	
74	75	
75	76	
76	77	
77	78	
78	79	
79	80	
80	81	
81	82	
82	83	

【0049】

【表 8】

第2表



(I)

実施例番号	化合物番号	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
83	84	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
84	85	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	

## 【0050】

次に、代表的な化合物 (I) の薬理活性について試験例で説明する。

試験例 1 : ヒト大腸癌細胞 HCT 116 に対する増殖阻害活性

HCT 116 細胞 (ATCC 番号: CCL-247) を  $1 \times 10^3$  個/ウェルの割合で 96 ウェルマイクロタイタープレート (ヌンク社製、167008) に分注した。該プレートを 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、24 時間培養した後、これに段階的に希釈した試験化合物を加えて合計 100 mL/ウェルとし、さらに 5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、72 時間培養した。この培養培地中に、XTT {3' - [1 - (フェニルアミノカルボニル) - 3, 4 - テトラゾリウム] - ビス (4 - メトキシ - 6 - ニトロ) ベンゼンスルホン酸ナトリウム水和物 (Sodium 3' - [1 - (phenylaminocarbonyl) - 3, 4 - tetrazolium] - bis (4-methoxy-6-nitro) benzenesulfonic acid hydrate)} 標識混合液 (ロシュ・ダイアグノスティックス社製、1465015) を 50 μL/ウェルずつ分注した後、5% 炭酸ガスインキュベーター内で 37℃、1 時間培養し、マイクロプレート分光光度計 (バイオラッド社製、Model 1550) を用い、490 nm と 655 nm での吸光度を測定した。細胞増殖抑制活性は 50% 増殖阻害濃度 GI<sub>50</sub> で示した。

## 【0051】

G I<sub>50</sub>の算出方法：各ウェルの490 nmでの吸光度から655 nmでの吸光度を減じた値（差吸光度）を算出した。試験化合物未処理の細胞で得られた差吸光度を100%とし、既知濃度の化合物で処理した細胞で得られた差吸光度と比較することにより、細胞の増殖を50%阻害する化合物の濃度を算出し、それをG I<sub>50</sub>とした。

化合物11は増殖阻害活性を示し、そのG I<sub>50</sub>値は、65 nmol/Lであった。また、化合物12、55、63なども1 μmol/L以下のG I<sub>50</sub>値を示した。

### 【0052】

#### 試験例2：Eg5酵素に対する阻害試験

全長ヒトEg5組換え体の調製は文献[セル(Cell)、83巻、1159ページ(1995年)]を参考にして実施する。HisタグをN末端に融合した全長ヒトEg5を発現するバキュロウイルスをSpondoptera frugiperda(スポドプテラ フルギペルダ)(Sf)9昆虫細胞に感染させ、培養後、培養液を遠心して細胞沈殿物を回収する。細胞沈殿物をバッファーに懸濁し、遠心により上清を回収する。上清をニッケルアガロースカラムに通塔し、HisタグをN末端に融合したEg5をアフィニティー精製して部分精製標品を取得する。

### 【0053】

Eg5のATPase活性の測定は文献[エンボ・ジャーナル(The EMBO Journal)、13巻、751ページ(1994年)、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシーズ・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、89巻、4884ページ(1992年)]を参考にして実施する。25 mmol/L ピペラジンN, N'-ビス(エタンスルホン酸)(PIPES)/KOH(pH 6.8)、1 mmol/L エチレンジグリコールビス(2-アミノエチルエーテル)四酢酸(EGTA)、2 mmol/L MgCl<sub>2</sub>、1 mmol/L ジチオトレイトール(DTT)、100 μg/mL ウシ血清アルブミン(BSA)、5 μmol/L パクリタキセル(Paclitaxel)

x e l)、 $25\mu\text{g/L}$  チューブリン (Tubulin) (サイトスケルトン社、カタログ番号 TL238)、および  $200\mu\text{mol/L}$  M E S G s u b s t r a t e (2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリン リボサイド) (モレキュラープローブ社、カタログ番号 E-6646)、 $1\text{U/mL}$  プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (Purine nucleoside phosphorylase) (モレキュラープローブ社、カタログ番号 E-6646) に E g 5 部分精製標品を加えた反応溶液を調製する。段階的に希釈をした試験化合物を含む反応溶液を 96-ウェルプレートに分注する。酵素反応は  $30^{\circ}\text{C}$  で 30 分間実施する。A T P a s e 活性の指標となる  $360\text{nm}$  の吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC384) で測定する。E g 5 存在下試験化合物非存在下での吸光度を 100%、E g 5 非存在下試験化合物非存在下での吸光度を 0% として相対活性を計算し、 $\text{IC}_{50}$  値を算出する。

上記の試験により、化合物 (I) の E g 5 酵素に対する阻害作用が確認できる。

#### 【0054】

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0055】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉



などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### 【0056】

化合物(I) またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01~1000mg、好ましくは0.05~500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人一人当たり0.001~1000mg、好ましくは0.01~300mgを一日一回ないし数回投与するか、または1日1~24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

#### 【0057】

##### 【実施例】

以下に、実施例および製剤例により本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR) は、270 MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性水素が明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

#### 【0058】

## 実施例 1 (化合物 1)

## 工程 1

チオセミカルバジド塩酸塩(8.30 g, 65.1 mmol)をメタノール(50 mL)と蒸留水(50 mL)の混合溶媒に溶解した。この溶液にベンゾイル酢酸エチル(17.0 mL, 98.2 mmol)および濃塩酸(1.00 mL, 12.0 mmol)を加え、室温で11時間攪拌した。析出した固体をろ取、洗浄(メタノール)した後、乾燥し、3-フェニル-3-チオセミカルバゾノプロピオン酸エチルエステル(チオセミカルバゾン)(11.1 g, 64%)を得た。

## 工程 2

上記で得られたチオセミカルバゾン(2.03 g, 7.65 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解した。この溶液にピリジン(4.00 mL, 49.7 mmol)および塩化トリメチルアセチル(5.60 mL, 45.5 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1→9/1)にて精製し、チアジアゾリン体(3.25 g, 98%)を得た。

【0059】

## 工程 3

上記で得られたチアジアゾリン体(519 mg, 1.20 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解した。この溶液を0℃に冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウムの0.93 mol/Lヘキサン溶液(5.30 mL, 4.93 mmol)を加え、2.5時間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウムおよび飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、さらに1時間攪拌した後、ろ過した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1)にて精製し、アルコール体(348 mg, 74%)を得た。

ESI-MS  $m/z$  392 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0060】

## 工程 4

上記で得られたアルコール体(234 mg, 0.597 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。この溶液に二クロム酸ピリジニウム(783 mg, 2.08 mmol)を加え、室温で60時間攪拌した。反応液をろ過した後、得られたろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1)にて精製し、アルデヒド体(155 mg, 67%)を得た。

## 工程 5

上記で得られたアルデヒド体(55.8 mg, 0.143 mmol)を1,2-ジクロロエタン(5 mL)に溶解した。この溶液に酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、n-プロピルアミン(0.0538 mL, 0.654 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(130 mg, 0.612 mmol)を順次加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1)にて精製し、化合物 1 (51.9 mg, 84%)を得た。

ESI-MS  $m/z$  865 (2M+H)<sup>+</sup>

【0061】

## 実施例 2 (化合物 2)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(51.5 mg, 0.132 mmol)、酢酸(0.0460 mL, 0.804 mmol)、ジエチルアミン(0.0690 mL, 0.667 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(115 mg, 0.542 mmol)より、化合物 2 (53.0 mg, 90%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>

【0062】

## 実施例 3 (化合物 3)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(51.3 mg, 0.132 mmol)、酢酸(0.0460 mL, 0.804 mmol)、モルホリン(0.0580 mL, 0.665 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(117 mg, 0.553 mmol)より、化合物 3 (55.5 mg, 91%)を得た。

APCI-MS m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 6 3 】

実施例 4 (化合物 4)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(50.3 mg, 0.129 mmol)、酢酸(0.0440 mL, 0.769 mmol)、2-アミノエタノール(0.400 mL, 0.663 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(116 mg, 0.546 mmol)より、化合物 4 (24.5 mg, 44%)を得た。

APCI-MS m/z 435 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 6 4 】

実施例 5 (化合物 5)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(50.4 mg, 0.129 mmol)、酢酸(0.0440 mL, 0.769 mmol)、2-エトキシエチルアミン(0.0680 mL, 0.648 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(121 mg, 0.572 mmol)より、化合物 5 (46.9 mg, 79%)を得た。

APCI-MS m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 6 5 】

実施例 6 (化合物 6)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(51.1 mg, 0.131 mmol)、酢酸(0.0460 mL, 0.804 mmol)、N-(2-アミノエチル)ピロリジン(0.0830 mL, 0.661 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(139 mg, 0.656 mmol)より、化合物 6 (18.5 mg, 29%)を得た。

APCI-MS m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 6 6 】

実施例 7 (化合物 7)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(53.1 mg, 0.136 mmol)、酢酸(0.0470 mL, 0.821 mmol)、N-(2-アミノエチル)モルホリン(0.0890 mL, 0.684 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(148 mg, 0.697 mmol)より、化合物 7 (61.2 mg, 89%)を得た。

APCI-MS m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0067】

## 実施例 8 (化合物 8)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体 (52.0 mg, 0.134 mmol)、酢酸 (0.0460 mL, 0.804 mmol)、N,N-ジエチルエチレンジアミン (0.0940 mL, 0.669 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (121 mg, 0.570 mmol) より、化合物 8 (36.9 mg, 56%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  490 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0068】

## 実施例 9 (化合物 9)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体 (54.5 mg, 0.140 mmol)、酢酸 (0.0800 mL, 1.40 mmol)、N-エチルエチレンジアミン (0.0740 mL, 0.703 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (134 mg, 0.632 mmol) より、化合物 9 (29.7 mg, 46%) を得た。

FAB-MS  $m/z$  462 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0069】

## 実施例 10 (化合物 10)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体 (54.5 mg, 0.140 mmol)、酢酸 (0.0800 mL, 1.400 mmol)、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (0.0880 mL, 0.699 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (131 mg, 0.620 mmol) より、化合物 10 (22.9 mg, 34%) を得た。

FAB-MS  $m/z$  476 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0070】

## 実施例 11 (化合物 11)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体 (48.3 mg, 0.124 mmol)、酢酸 (0.0480 mL, 0.839 mmol)、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン (0.0870 mL, 0.620 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (125 mg, 0.590 mmol) より、化合物 11 (49.1 mg, 77%) を得た。

。

APCI-MS  $m/z$  516 (M+H)<sup>+</sup>



## 【 0 0 7 1 】

## 実施例 1 2 (化合物 1 2)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(50.7 mg, 0.130 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、3-エトキシプロピルアミン(0.0780 mL, 0.651 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(125 mg, 0.588 mmol)より、化合物 1 2 (54.6 mg, 88%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  477 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 0 7 2 】

## 実施例 1 3 (化合物 1 3)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(50.9 mg, 0.131 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、3-メトキシプロピルアミン(0.0670 mL, 0.657 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(130 mg, 0.611 mmol)より、化合物 1 3 (48.8 mg, 81%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 0 7 3 】

## 実施例 1 4 (化合物 1 4)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(101 mg, 0.259 mmol)、酢酸(0.0900 mL, 1.57 mmol)、3-アミノ-1-プロパノール(0.100 mL, 1.31 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(248 mg, 1.17 mmol)より、化合物 1 4 (87.1 mg, 75%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  449 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 0 7 4 】

## 実施例 1 5 (化合物 1 5)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体(102 mg, 0.262 mmol)、酢酸(0.0900 mL, 1.57 mmol)、2-(2-アミノエトキシ)エタノール(0.131 mL, 1.31 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(243 mg, 1.15 mmol)より、化合物 1 5 (85.4 mg, 68%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>

## 【 0 0 7 5 】

## 実施例 16 (化合物 16)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 工程 4 で得られるアルデヒド体 (50.3 mg, 0.129 mmol)、酢酸 (0.0450 mL, 0.786 mmol)、2-メトキシエチルアミン (0.0570 mL, 0.656 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (119 mg, 0.561 mmol) より、化合物 16 (50.3 mg, 87%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  449 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

【0076】

## 実施例 17 (化合物 17)

## 工程 1

実施例 1 の工程 1 と同様にして、3-カルボメトキシー-1-フェニル-1-プロパノン (8.13 g, 42.3 mmol) とチオセミカルバジド (3.86 g, 42.3 mmol) より、3-カルボメトキシー-1-フェニル-1-プロパノン=チオセミカルバゾン (10.6 g, 94%) を得た。

## 工程 2

実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 3-カルボメトキシー-1-フェニル-1-プロパノン=チオセミカルバゾン (7.76 g, 29.2 mmol)、ピリジン (11.3 mL, 140 mmol) および塩化トリメチルアセチル (14.4 mL, 117 mmol) より、チアジアゾリン体 (9.70 g, 77%) を得た。

## 工程 3

実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られたチアジアゾリン体 (1.50 g, 3.46 mmol) および水素化ジイソブチルアルミニウムの 0.93 mol/L ヘキサン溶液 (1.25 mL, 11.6 mmol) より、アルコール体 (1.49 g, 100%) を得た。

## 工程 4

実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られたアルコール体 (1.00 g, 2.47 mmol) および二クロム酸ピリジニウム (2.94 g, 7.81 mmol) より、アルデヒド体 (517 mg, 52%) を得た。

## 工程 5

実施例 1 の工程 5 と同様にして、上記で得られたアルデヒド体 (69.0 mg, 0.171 mmol)、酢酸 (0.0587 mL, 1.03 mmol)、*n*-プロピルアミン (0.0703 mL, 0.855



mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (187 mg, 0.882 mmol) より、化合物 1 7 (29.3 mg, 38%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 7 7 】

実施例 1 8 (化合物 1 8)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体 (6.5 mg, 0.165 mmol)、酢酸 (0.0587 mL, 1.03 mmol)、ジエチルアミン (0.0886 mL, 0.855 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (175 mg, 0.824 mmol) より、化合物 1 8 (47.4 mg, 62%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 7 8 】

実施例 1 9 (化合物 1 9)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.16 mg, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0730 mL, 1.28 mmol)、N-エチルエチレンジアミン (0.0670 mL, 0.636 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (114 mg, 0.537 mmol) より、化合物 1 9 (23.6 mg, 39%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  476 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 7 9 】

実施例 2 0 (化合物 2 0)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.25 mg, 0.130 mmol)、酢酸 (0.0740 mL, 1.29 mmol)、N, N-ジエチルエチレンジアミン (0.0910 mL, 0.648 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (114 mg, 0.539 mmol) より、化合物 2 0 (50.5 mg, 77%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  504 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 0 】

実施例 2 1 (化合物 2 1)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.12 mg, 0.127 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.769 mmol)、2-アミノエタノール (0.0380 mL, 0.630 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (121 mg,

0.570 mmol)より、化合物 21 (20.3 mg, 36%)を得た。

APCI-MS m/z 449 (M+H)<sup>+</sup>

【0081】

実施例 22 (化合物 22)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.1 mg, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.758 mmol)、2-エトキシエチルアミン (0.0670 mL, 0.639 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (123 mg, 0.581 mmol) より、化合物 22 (41.5 mg, 68%)を得た。

APCI-MS m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>

【0082】

実施例 23 (化合物 23)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.1 mg, 0.127 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.758 mmol)、ピロリジン (0.0530 mL, 0.636 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (117 mg, 0.551 mmol) より、化合物 23 (55.7 mg, 96%)を得た。

APCI-MS m/z 459 (M+H)<sup>+</sup>

【0083】

実施例 24 (化合物 24)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.1 mg, 0.128 mmol)、酢酸 (0.0440 mL, 0.758 mmol)、モルホリン (0.0560 mL, 0.642 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (133 mg, 0.628 mmol) より、化合物 24 (55.2 mg, 91%)を得た。

APCI-MS m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>

【0084】

実施例 25 (化合物 25)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.7 mg, 0.143 mmol)、酢酸 (0.0587 mL, 1.03 mmol)、メチルアミンの40%メタノール溶液 (0.0838 mL, 0.855 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (176 mg, 0.831 mmol) より、化合物 25 (31.4 mg, 52%)を得た。

APCI-MS m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 5 】

実施例 2 6 (化合物 2 6)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(5 8.0 mg, 0.144 mmol)、酢酸(0.0587 mL, 1.03 mmol)、エチルアミンの70%水溶液(0.0707 mL, 0.855 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(180 mg, 0.850 mmol)より、化合物 2 6 (38.2 mg, 61%)を得た。

APCI-MS m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 6 】

実施例 2 7 (化合物 2 7)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(5 2.1 mg, 0.129 mmol)、酢酸(0.0587 mL, 1.03 mmol)、2 - アミノプロパン(0.07 28 mL, 0.855 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(175 mg, 0.8 28 mmol)より、化合物 2 7 (46.5 mg, 81%)を得た。

APCI-MS m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 7 】

実施例 2 8 (化合物 2 8)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(5 5.0 mg, 0.136 mmol)、酢酸(0.0800 mL, 1.40 mmol)、N, N - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン(0.0880 mL, 0.699 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(137 mg, 0.646 mmol)より、化合物 2 8 (24.4 mg, 37%)を得た。

APCI-MS m/z 490 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 8 】

実施例 2 9 (化合物 2 9)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(5 3.5 mg, 0.133 mmol)、酢酸(0.0800 mL, 1.40 mmol)、N, N - ジメチルエチレンジアミン(0.0780 mL, 0.711 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(131 mg, 0.620 mmol)より、化合物 2 9 (40.3 mg, 64%)を得た。

APCI-MS m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0089】

## 実施例 30 (化合物 30)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.3 mg, 0.132 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリドン (0.0930 mL, 0.663 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (131 mg, 0.617 mmol) より、化合物 30 (56.3 mg, 80%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  530 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0090】

## 実施例 31 (化合物 31)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.0 mg, 0.126 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、3-アミノ-1-プロパノール (0.0480 mL, 0.628 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (138 mg, 0.652 mmol) より、化合物 31 (38.3 mg, 66%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0091】

## 実施例 32 (化合物 32)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.0 mg, 0.125 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、N-アセチルエチレンジアミン (80.0 mg, 0.783 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (134 mg, 0.632 mmol) より、化合物 32 (30.3 mg, 49%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  490 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0092】

## 実施例 33 (化合物 33)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 17 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5.0 mg, 0.124 mmol)、酢酸 (0.0500 mL, 0.873 mmol)、2-(2-アミノエトキシ)エタノール (0.0630 mL, 0.628 mmol) および トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (130 mg, 0.612 mmol) より、化合物 33 (44.6 mg, 73%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>

## 【0093】

## 実施例 34 (化合物 34)

## 工程 1

実施例 1 の工程 1 と同様にして、4-カルボメトキシ-1-フェニル-1-ブタノン(0.588 g, 2.85 mmol)およびチオセミカルバジド(0.260 g, 2.85 mmol)より 4-カルボメトキシ-1-フェニル-1-ブタノン=チオセミカルバゾン(0.700 g, 88%)を得た。

## 工程 2

実施例 1 の工程 2 と同様にして、上記で得られた 4-カルボメトキシ-1-フェニル-1-ブタノン=チオセミカルバゾン(0.700 g, 2.51 mmol)、ピリジン(0.431 mL, 5.34 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.549 mL, 4.45 mmol)より、チアジアゾリン体(318 mg, 64%)を得た。

## 工程 3

実施例 1 の工程 3 と同様にして、上記で得られたチアジアゾリン体(667 mg, 1.49 mmol)および水素化リチウムアルミニウムの 1.00 mol/L ヘキサン溶液 (3.00 mL, 3.00 mmol)より、アルコール体(0.393 g, 63%)を得た。

ESI-MS  $m/z$  418 (M-H)<sup>-</sup>

## 工程 4

実施例 1 の工程 4 と同様にして、上記で得られたアルコール体(338 mg, 0.805 mmol)および二クロム酸ピリジニウム(878 mg, 2.33 mmol)より、アルデヒド体(189 mg, 56%)を得た。

## 工程 5

実施例 1 の工程 5 と同様にして、上記で得られたアルデヒド体(29.4 mg, 0.0704 mmol)、酢酸(0.0450 mL, 0.786 mmol)、*n*-プロピルアミン(0.0538 mL, 0.654 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(162 mg, 0.762 mmol)より、化合物 34 (30.0 mg, 93%)を得た。

ESI-MS  $m/z$  459 (M-H)<sup>-</sup>

## 【0094】

## 実施例 35 (化合物 35)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 3 4 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5 0.8 mg, 0.122 mmol)、酢酸 (0.0420 mL, 0.734 mmol)、ジエチルアミン (0.0630 mL, 0.609 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (107 mg, 0.503 mmol) より、化合物 3 5 (28.5 mg, 49%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 9 5 】

実施例 3 6 (化合物 3 6)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 3 4 工程 4 で得られるアルデヒド体 (5 1.0 mg, 0.122 mmol)、酢酸 (0.0420 mL, 0.734 mmol)、モルホリン (0.0530 mL, 0.608 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (112 mg, 0.530 mmol) より、化合物 3 6 (48.8 mg, 82%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  489 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 9 6 】

実施例 3 7 (化合物 3 7)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 3 4 工程 4 で得られるアルデヒド体 (4 5.0 mg, 0.108 mmol)、酢酸 (0.0370 mL, 0.638 mmol)、N, N-ジエチルエチレンジアミン (0.0760 mL, 0.541 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (97.0 mg, 0.455 mmol) より、化合物 3 7 (23.3 mg, 42%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  518 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 9 7 】

実施例 3 8 (化合物 3 8)

工程 1

2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (2.93 g, 17.1 mmol) をアセトニトリル (100 mL) に溶解した。この溶液に二炭酸-ジ-tert-ブチル (5.09 g, 22.9 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (2.21 g, 18.1 mmol) を順次加え、室温で 10 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 9/1 → 4/1) にて精製し、カルバマート体 (865 mg, 21%) を



得た。

## 工程 2

上記で得られたカルバマート体(851 mg, 3.62 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解した。この溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(1.03 g, 8.04 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン(50 mL)に溶解した。この溶液にピリジン(1.75 mL, 21.7 mmol)および塩化トリメチルアセチル(2.23 mL, 18.1 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)にて精製し、化合物 38 (910 mg, 53%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  477(M+H)<sup>+</sup>

【0098】

## 実施例 39 (化合物 39)

### 工程 1

化合物 38 (369 mg, 0.770 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加え、室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧留去し、アミン体をトリフルオロ酢酸塩(436 mg, 100%)として得た。

### 工程 2

上記で得られたアミン体のトリフルオロ酢酸塩(116 mg, 0.235 mmol)をDMF (4 mL)に溶解した。この溶液にN-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン(127 mg, 0.671 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(163 mg, 1.07 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.100 mL, 0.644 mmol)を順次加え、室温で10時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/3)にて精



製し、化合物 3 9 (93.3 mg, 75%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  548 (M+H)<sup>+</sup>

【0 0 9 9】

実施例 4 0 (化合物 4 0)

化合物 3 9 (79.0 mg, 0.149 mmol)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温で3時間攪拌した後、反応液を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/濃アンモニア水=100/10/1)にて精製し、化合物 4 0 (61.0 mg, 91%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 0 0】

実施例 4 1 (化合物 4 1)

化合物 4 0 (43.6 mg, 0.0974 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解した。この溶液に4-ジメチルアミノピリジン(26.6 mg, 0.218 mmol)および無水酢酸(0.0368 mL, 0.389 mmol)を順次加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、化合物 4 1 (12.7 mg, 27%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  488 (M-H)<sup>-</sup>

【0 1 0 1】

実施例 4 2 (化合物 4 2)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、実施例 3 9 工程 1 で得られるアミン体のトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン(148 mg, 0.687 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 4 2 (140 mg, 100%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  572 (M-H)<sup>-</sup>

【0 1 0 2】

## 実施例 4 3 (化合物 4 3)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 4 2 (114 mg, 0.199 mmol) およびトリフルオロ酢酸(0.5 mL)より、化合物 4 3 (76.9 mg, 82%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 0 3】

## 実施例 4 4 (化合物 4 4)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、実施例 3 9 工程 1 で得られるアミン体のトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン(130 mg, 0.686 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 4 4 (110 mg, 92%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  546 (M-H)<sup>-</sup>

【0 1 0 4】

## 実施例 4 5 (化合物 4 5、4 6)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 4 4 (75.7 mg, 0.138 mmol) およびトリフルオロ酢酸(0.5 mL)より、化合物 4 5 (27.9 mg, 45%) および 4 6 (25.1 mg, 41%)をジアステレオマーとして得た。

化合物 4 5 APCI-MS  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 4 6 APCI-MS  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 0 5】

## 実施例 4 6 (化合物 4 7)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、実施例 3 9 工程 1 で得られるアミン体のトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシン(138 mg, 0.727 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 4 7 (106 mg, 88%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  546 (M-H)<sup>-</sup>

【0 1 0 6】

## 実施例 4 7 (化合物 4 8)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 4 7 (77.8 mg, 0.142 mmol) およびトリフルオロ酢酸(0.5 mL)より、化合物 4 8 (61.4 mg, 97%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>

【0107】

## 実施例 4 8 (化合物 4 9)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、実施例 3 9 工程 1 で得られるアミン体のトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン(121 mg, 0.688 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 4 9 (58.9 mg, 51%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  532 (M-H)<sup>-</sup>

【0108】

## 実施例 4 9 (化合物 5 0)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 4 9 (39.8 mg, 0.0750 mmol) およびトリフルオロ酢酸(0.5 mL)より、化合物 5 0 (36.6 mg, 100%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  434 (M+H)<sup>+</sup>

【0109】

## 実施例 5 0 (化合物 5 1)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、実施例 3 9 工程 1 で得られるアミン体のトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N,N-ジメチルグリシン(80.1 mg, 0.777 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 5 1 (68.7 mg, 68%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  460 (M-H)<sup>-</sup>

【0110】

## 実施例 5 1 (化合物 5 2)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、実施例 3 9 工程 1 で得られるアミン体のトリフルオロ酢酸塩(101 mg, 0.206 mmol)、N-アセチルグリシン(112 mg, 0.956

mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(215 mg, 1.40 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 52 (87.1 mg, 89%)を得た。

APCI-MS m/z 474 (M-H)-

【0111】

実施例 52 (化合物 53)

工程 1

実施例 39 の工程 2 と同様にして、実施例 39 工程 1 で得られたアミン体のトリフルオロ酢酸塩(107 mg, 0.218 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル- $\gamma$ -アミノ酪酸 (129 mg, 0.633 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.35 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、アミド体(44.4 mg, 36%)を得た。

工程 2

実施例 40 と同様にして、上記で得られたアミド体(36.0 mg, 0.0640 mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.3 mL)より、化合物 53 (18.0 mg, 61%)を得た。

APCI-MS m/z 462 (M+H)+

【0112】

実施例 53 (化合物 54)

工程 1

酢酸パラジウム(II) (125 mg, 0.559 mmol)およびトリフェニルホスフィン(317 mg, 1.21 mmol)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解した。この溶液にN-tert-ブトキシカルボニル- $\beta$ -アラニン(2.07 g, 10.9 mmol)、フェニルボロン酸(1.61 g, 13.2 mmol)、蒸留水(0.477 mL, 26.5 mmol)およびトリメチル酢酸無水物(3.23 mL, 15.9 mmol)を順次加えた後、60℃に加熱し、24時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1→4/1)にて精製し、ケトン体(1.85 g, 68%)を得た。

## 工程 2

上記で得られたケトン体(513 mg, 2.06 mmol)をメタノール(40 mL)に溶解した。この溶液にチオセミカルバジド塩酸塩(562 mg, 4.40 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、淡黄色固体(513 mg)を得た。得られた固体の一部(198 mg)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した。この溶液にピリジン(0.300 mL, 3.73 mmol)および塩化トリメチルアセチル(0.415 mL, 3.37 mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温でさらに1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、化合物 5 4 (319 mg, 82%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  491(M+H)<sup>+</sup>

【0 1 1 3】

## 実施例 5 4 (化合物 5 5)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 5 4 (274 mg, 0.557 mmol)およびトリフルオロ酢酸(1.0 mL)より、化合物 5 5 をトリフルオロ酢酸塩として(252 mg, 90%)得た。

APCI-MS  $m/z$  391(M+H)<sup>+</sup>

【0 1 1 4】

## 実施例 5 5 (化合物 5 6)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩(105 mg, 0.208 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニン(122 mg, 0.643 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(169 mg, 1.10 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 5 6 (87.5 mg, 75%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  562(M+H)<sup>+</sup>

【0 1 1 5】

## 実施例 5 6 (化合物 5 7)

実施例 40 と同様にして、化合物 56 (67.9 mg, 0.121 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 57 のトリフルオロ酢酸塩 (59.7 mg, 86%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  462 (M+H)<sup>+</sup>

【0116】

実施例 57 (化合物 58)

実施例 39 の工程 2 と同様にして、化合物 55 のトリフルオロ酢酸塩 (103 mg, 0.203 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (116 mg, 0.664 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (190 mg, 1.23 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 58 (80.5 mg, 72%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  548 (M+H)<sup>+</sup>

【0117】

実施例 58 (化合物 59)

実施例 40 と同様にして、化合物 58 (67.6 mg, 0.123 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 59 (52.0 mg, 94%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  448 (M+H)<sup>+</sup>

【0118】

実施例 59 (化合物 60)

実施例 39 の工程 2 と同様にして、化合物 55 のトリフルオロ酢酸塩 (101 mg, 0.201 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン (128 mg, 0.678 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (168 mg, 1.08 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 60 (66.3 mg, 59%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  560 (M-H)<sup>-</sup>

【0119】

実施例 60 (化合物 61)

実施例 40 と同様にして、化合物 60 (54.3 mg, 0.0970 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 61 (37.2 mg, 83%) を得た。



APCI-MS  $m/z$  462 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 2 0】

実施例 6 1 (化合物 6 2)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩 (102 mg, 0.202 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン (140 mg, 0.651 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (173 mg, 1.11 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 6 2 (94.7 mg, 82%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  588 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 2 1】

実施例 6 2 (化合物 6 3)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 6 2 (70.5 mg, 0.120 mmol) および トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 6 3 (51.2 mg, 88%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  488 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 2 2】

実施例 6 3 (化合物 6 4)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩 (104 mg, 0.206 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (73.3 mg, 0.711 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (183 mg, 1.18 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 6 4 (76.4 mg, 78%) を得た。

APCI-MS  $m/z$  476 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 2 3】

実施例 6 4 (化合物 6 5)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩 (102 mg, 0.202 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシン (122 mg, 0.645 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (165 mg, 1.06 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 6 5 (75.4 mg, 66%) を得た。



APCI-MS m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 2 4 】

実施例 6 5 (化合物 6 6)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 6 5 (61.8 mg, 0.110 mmol) およびトリフルオロ酢酸(0.5 mL)より、化合物 6 6 (45.9 mg, 90%)を得た。

APCI-MS m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 2 5 】

実施例 6 6 (化合物 6 7)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩(103 mg, 0.204 mmol)、3-ピペリジノプロピオン酸(103 mg, 0.656 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(199 mg, 1.28 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 6 7 (75.1 mg, 69%)を得た。

APCI-MS m/z 530 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 2 6 】

実施例 6 7 (化合物 6 8)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩(102 mg, 0.202 mmol)、N,N-ジメチル-γ-アミノ酪酸(119 mg, 0.710 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(178 mg, 1.15 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 6 8 (61.3 mg, 60%)を得た。

APCI-MS m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 2 7 】

実施例 6 8 (化合物 6 9)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩(103 mg, 0.205 mmol)、メトキシ酢酸(0.0500 mL, 0.652 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(192 mg, 1.24 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 6 9 (63.8 mg, 67%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 2 8 】

実施例 6 9 (化合物 7 0)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩(113 mg, 0.224 mmol)、N-アセチルグリシン(101 mg, 0.858 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(209 mg, 1.37 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 7 0 (71.5 mg, 65%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  488 (M-H)<sup>-</sup>

【 0 1 2 9 】

実施例 7 0 (化合物 7 1)

実施例 4 1 と同様にして、化合物 5 5 のトリフルオロ酢酸塩(103 mg, 0.240 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(63.0 mg, 0.516 mmol)および無水酢酸(0.0907 mL, 0.960 mmol)より、化合物 7 1 (55.6 mg, 54%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  431 (M-H)<sup>-</sup>

【 0 1 3 0 】

実施例 7 1 (化合物 7 2)

工程 1

水酸化ナトリウム(2.68 g, 66.9 mmol)を水(2 mL)に溶解し、次いで1, 4-ジオキサン(4 mL)を加えて攪拌し、さらに実施例 3 4 工程 2 で得られるチアジアゾリン体(9.65 g, 22.3 mmol)を加えた。5時間室温で反応した後、1mol/L 塩酸(20 mL)および水(30 mL)を加え、析出した白色結晶をろ取した。得られた白色結晶を水さらにジイソプロピルエーテルで洗った後、減圧乾燥し、カルボン酸体(9.17 g, 95%)を得た。

工程 2

上記で得られたカルボン酸体(4.44 g, 10.2 mmol)をtert-ブタノール(100 mL)に溶解し、80℃に加熱した。この溶液にトリエチルアミン(1.4mL, 10.2 mmol)およびアジ化ジフェニルホスホリル(2.2mL, 10.2 mmol)を加え、そのままの温度で9時間攪拌した。減圧下濃縮し、水(100 mL)を加え酢酸エチル(300 mL)で

抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて精製し、N-tert-ブトキシカルボニル体(1.91g, 3.78mmol)を得た。

### 工程 3

上記で得られN-tert-ブトキシカルボニル体(1.91g, 3.78mmol)を塩化水素の4 mol/L酢酸エチル溶液(50 mL)に溶解し、この溶液を室温で30分間静置した。溶媒を減圧留去し、化合物 7 2 の塩酸塩(1.43 g, 3.24 mmol)を得た。

APCI-MS m/z 405 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 3 1】

### 実施例 7 2 (化合物 7 3)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 7 2 の塩酸塩(77.0 mg, 0.175 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン(108 mg, 0.502 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(187 mg, 1.21 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 7 3 (108 mg, 100%)を得た。

APCI-MS m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 3 2】

### 実施例 7 3 (化合物 7 4)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 7 3 (91.6 mg, 0.152 mmol)およびトリフルオロ酢酸(0.5 mL)より、化合物 7 4 (70.9 mg, 93%)を得た。

APCI-MS m/z 502 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 3 3】

### 実施例 7 4 (化合物 7 5)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 7 2 の塩酸塩(74.4 mg, 0.152 mmol)、N,N-ジメチルグリシン(94.9 mg, 0.920 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(204 mg, 1.32 mmol)および1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.120 mL, 0.784 mmol)より、化合物 7 5 (81.5 mg, 100%)を得た。

APCI-MS m/z 490 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 4 】

実施例 7 5 (化合物 7 6)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 7 2 の塩酸塩 (75.8 mg, 0.172 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルグリシン (95.0mg, 0.502 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (198 mg, 1.28 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 7 6 (103 mg, 100%) を得た。

APCI-MS m/z 576 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 5 】

実施例 7 6 (化合物 7 7)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 7 6 (86.2 mg, 0.150 mmol) および トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 7 7 (64.0 mg, 90%) を得た。

APCI-MS m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 6 】

実施例 7 7 (化合物 7 8)

実施例 3 9 の工程 2 と同様にして、化合物 7 2 の塩酸塩 (76.8 mg, 0.174 mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン (97.7 mg, 0.558 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (187 mg, 1.21 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.120 mL, 0.784 mmol) より、化合物 7 8 (96.9 mg, 99%) を得た。

APCI-MS m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 7 】

実施例 7 8 (化合物 7 9)

実施例 4 0 と同様にして、化合物 7 8 (80.9 mg, 0.144 mmol) および トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) より、化合物 7 9 (61.1 mg, 92%) を得た。

APCI-MS m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 8 】

実施例 7 9 (化合物 8 0)

実施例 4 1 と同様にして、化合物 7 2 の塩酸塩(50.3 mg, 0.114 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(33.7 mg, 0.276 mmol)および無水酢酸(0.0500 mL, 0.529 mmol)より、化合物 8 0 (45.6 mg, 90%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 3 9】

実施例 8 0 (化合物 8 1)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(5.13 mg, 0.127 mmol)、酢酸(0.0440 mL, 0.769 mmol)、1-メチルピペラジン(0.0710 mL, 0.635 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(119 mg, 0.563 mmol)より、化合物 8 1 (52.4 mg, 85%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  488 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 4 0】

実施例 8 1 (化合物 8 2)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(8.60 mg, 0.213 mmol)、酢酸(0.0730 mL, 1.28 mmol)、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール(100 mg, 1.102 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(202 mg, 0.952 mmol)より、化合物 8 2 (18.0 mg, 18%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 4 1】

実施例 8 2 (化合物 8 3)

実施例 1 の工程 5 と同様にして、実施例 1 7 工程 4 で得られるアルデヒド体(8.14 mg, 0.202 mmol)、酢酸(0.0730 mL, 1.28 mmol)、3-アミノ-1, 2-プロパンジオール(88.2 mg, 0.968 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(202 mg, 0.952 mmol)より、化合物 8 3 (21.9 mg, 23%)を得た。

APCI-MS  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>

【0 1 4 2】

実施例 8 3 (化合物 8 4)

工程 1

3-ブロモフェノールから新実験化学講座、14巻、568ページ(丸善株式

会社、1978年)に記載の方法によって得られる1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼン(3.938 g, 18.14 mmol)をテトラヒドロフラン(8 mL)に溶解し、-78℃に冷却下、n-ブチルリチウムの1.56 mol/Lヘキサン溶液(12.2 mL, 19.0 mmol)を徐々に加えた。次いで、テトラヒドロフラン(16 mL)を加えた後、同温度で30分間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解したtert-ブチル[2-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)エチル]カルバマート(該化合物はN-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニンとN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の縮合により得られる)(2.010 g, 8.653 mmol)に-18℃で、徐々に加えた。同温度で1時間攪拌した後、水および飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4)にて精製し、tert-ブチル{3-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-オキソプロピル}カルバマート(1.568 g, 59%)を得た。

APCI-MS m/z 310 (M+H) +

## 工程 2

実施例1の工程1と同様にして、tert-ブチル{3-[3-(メトキシメトキシ)フェニル]-3-オキソプロピル}カルバマート(1.406 g, 4.546 mmol)およびチオセミカルバジド塩酸塩(1.131 g, 8.864 mmol)から、粗精製の3'-(メトキシメトキシ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(1.355 g)を得た。

## 工程 3

実施例1の工程2と同様にして、上記で得られた粗精製の3'-(メトキシメトキシ)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオフェノン=チオセミカルバゾン(1.32 g)、塩化トリメチルアセチル(2.55 mL, 20.7 mmol)およびピリジン(2.10 mL, 26.0 mmol)から、化合物84(1.01 g, 2段階で41%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 2.47 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.62 (m, 1H),



5.14 (m, 2H), 6.87-6.98 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.86 (s, 1H)

APCI-MS m/z 549 (M-H)-

【 0 1 4 3 】

実施例 8 4 (化合物 8 5)

化合物 8 4 (502 mg, 9.12 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶媒でトリチュレーションし、化合物 8 5 (334 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.15 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.81-3.05 (m, 2H), 6.57-6.70 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J = 7.5, 8.2$  Hz, 1H), 9.40 (br, 1H)

APCI-MS m/z 407 (M+H)+

【 0 1 4 4 】

製剤例 1 錠剤 (化合物 1 1)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物 1 1, 4 0 g、乳糖 2 8 6. 8 g および馬鈴薯澱粉 6 0 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 1 0 % 水溶液 1 2 0 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1. 2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵をもった打錠機 (菊水社製 R T - 1 5 型) で打錠を行って、錠剤 (1 錠あたり活性成分 2 0 m g を含有する) を得る。

処方	化合物 1 1	2 0	m g
	乳糖	1 4 3. 4	m g
	馬鈴薯澱粉	3 0	m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	m g
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0. 6</u>	<u>m g</u>
		2 0 0	m g



【 0 1 4 5 】

【発明の効果】

本発明により、腫瘍の治療などに有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が提供される。

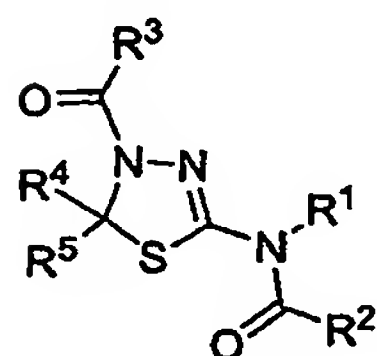
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腫瘍の治療などに有用なチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



(I)

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子などを表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>4</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (式中、nは1～5の整数を表し、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表す)を表し、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールなどを表す]で表されるチアジアゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 1 6 4 7 2 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社

特願 2 0 0 3 - 1 6 4 7 2 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 2 0 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地

氏 名

富士写真フイルム株式会社